

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
25 novembre 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/101496 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07C 251/86, 241/02, 243/10, 249/16(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/001159

(22) Date de dépôt international : 12 mai 2004 (12.05.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03 05826 15 mai 2003 (15.05.2003) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : RHO-  
DIA CHIMIE [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo,  
F-92512 BOULOGNE-BILLANCOURT Cédex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MAUGER,  
Christelle [FR/FR]; 7, rue du Perron, F-69600 OULLINS  
(FR). MIGNANI, Gérard [FR/FR]; 2, avenue des Frères  
Lumière, F-69008 LYON (FR).(74) Mandataires : DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude etc.;  
RHODIA SERVICES, Direction de la Propriété Indus-  
trielle, 40, rue de la Haie-Coq, F-93306 AUBERVILLIERS  
Cédex (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çuesEn ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD OF FORMING A CARBON-HETEROATOM BOND

(54) Titre : PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-HETEROATOME.

(57) Abstract: The invention relates to a method of creating a carbon-heteroatom bond and, preferably, a carbon-nitrogen bond, by reacting a leaving group-bearing unsaturated compound and a nucleophilic compound. In particular, the invention relates to the creation of a carbon-nitrogen bond, using a method involving the arylation of nitrogenous organic derivatives. The inventive method consists in creating a carbon-heteroatom bond by reacting a leaving group-bearing unsaturated compound and a nucleophilic compound and introducing a heteroatom which can be substituted for the leaving group, thereby creating a carbon-heteroatom bond in the presence of a palladium-based catalyst, optionally a ligand. The invention is characterised in that the reaction takes place in the presence of an effective quantity of a metallic hydroxide or ammonium which is associated with an alcohol-type solvent.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-hétéroatome, de préférence carbone-azote par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile. L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un procédé d'arylation de dérivés organiques azotés. Le procédé, selon l'invention, de création d'une liaison carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un hétéroatome susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison carbone-hétéroatome, en présence d'un catalyseur à base de palladium, éventuellement d'un ligand, est caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un hydroxyde métallique ou d'ammonium associé à un solvant de type alcool.

WO 2004/101496 A1

PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-HETEROATOME.

La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison  
5 carbone-hétéroatome, de préférence carbone-azote par réaction d'un composé  
insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile.

L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un  
procédé d'arylation de dérivés organiques azotés.

10 Il existe de nombreux composés importants utilisés dans le domaine  
agrochimique et pharmaceutique, par exemple, les arylhydrazines ou  
arylhya zones qui résultent de l'arylation d'un composé nucléophile azoté par  
création d'une liaison carbone-azote.

Les réactions d'arylation font intervenir un catalyseur et plusieurs types de  
15 catalyseurs homogènes ou hétérogènes ont été décrits.

Le palladium est couramment utilisé pour cette réaction. Ainsi, Buchwald  
et al (US 6 235 936) ont décrit un procédé d'arylation, de vinylation ou  
d'alcynylation d'hydrazines, d'hydrazones, d'hydroxylamines et d'oximes  
consistant à faire réagir le composé azoté avec un substrat aromatique  
20 comprenant un carbone activé par un groupe partant, en présence d'un  
catalyseur d'un métal de transition, éventuellement d'un ligand le plus souvent  
une phosphine.

Afin de promouvoir la réactivité soit du catalyseur, soit du substrat, il peut  
être nécessaire d'introduire une base. Bien que toutes sortes de base soient  
25 mentionnées dans le brevet cité, il ressort que les seules bases exemplifiées  
sont le tert-butylate de sodium ou le carbonate de césium.

L'inconvénient de mettre en œuvre de telles bases est qu'elles sont  
onéreuses. De plus, le tert-butylate de sodium est d'une manipulation mal aisée  
car il est très hygroscopique.

30 L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé palliant les  
inconvénients précités.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente  
invention, un procédé de création d'une liaison carbone-hétéroatome par  
35 réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé  
nucléophile apportant un hétéroatome susceptible de se substituer au groupe  
partant, créant ainsi une liaison carbone-hétéroatome, en présence d'un  
catalyseur à base de palladium, éventuellement d'un ligand, caractérisé par le

fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un hydroxyde métallique ou d'ammonium associé à un solvant de type alcool.

Selon une variante préférée du procédé de l'invention, on introduit au cours de la réaction, l'hydroxyde métallique ou d'ammonium et le solvant sous forme d'une suspension alcoolique préparée par broyage réactif de l'hydroxyde métallique ou d'ammonium et de l'alcool.

Il a maintenant été trouvé qu'il était possible d'effectuer le couplage entre un substrat insaturé et un composé nucléophile en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium dès lors que cette dernière était associée à un solvant de type alcool.

Il a également été trouvé qu'il n'était pas possible de faire appel à un solvant organique aprotique, notamment de type hydrocarbure mis en œuvre seul, mais qu'il convenait dès lors qu'il était en mélange avec un solvant de type alcool.

Enfin, il a été trouvé que l'introduction d'une suspension alcoolique de l'hydroxyde métallique ou d'ammonium préparée par broyage humide permettait d'accélérer la cinétique de la réaction de couplage et permettait de diminuer la quantité de palladium et de ligand associé au métal mis en œuvre.

Un tel procédé est économiquement beaucoup plus avantageux et facilement transposable à l'échelle industrielle.

Selon une première variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction d'arylation en faisant réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un composé nucléophile de préférence azoté.

Selon une autre variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction de vinylation ou d'alcynylation en faisant réagir respectivement un composé présentant une double ou triple liaison en position  $\alpha$  d'un groupe partant et un composé nucléophile de préférence azoté.

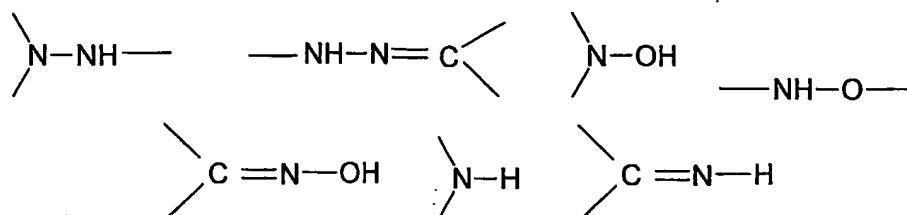
Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on utilise le terme « arylation » avec une signification extensive puisque l'on envisage la mise en œuvre d'un composé de type aromatique qu'il soit carbocyclique ou hétérocyclique.

On entend par « aromatique » la notion classique d'aromaticité telle que définie dans la littérature, notamment par J. March « Advanced Organic Chemistry », 4<sup>ème</sup> ed., John Wiley & Sons, 1992, pp 40 et suivantes.

Par « composé nucléophile », on entend un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de

comprendre au moins un atome d'oxygène et/ou au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre : ledit atome d'azote pouvant être apporté par un groupe fonctionnel ou inclus dans un cycle sous forme de NH.

Ainsi le substrat nucléophile comprend au moins un atome ou groupe  
5 suivant tel que notamment :



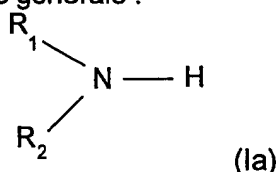
Selon une autre variante de l'invention, le composé nucléophile comprend  
10 au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

#### Composés nucléophiles.

Le procédé de l'invention intéresse un nombre important de composés  
15 nucléophiles et des exemples sont donnés ci-après, à titre illustratif et sans aucun caractère limitatif.

Une première catégorie de substrats auxquels s'applique le procédé de l'invention sont les amines primaires ou secondaires et les imines.

Plus précisément, les amines primaires ou secondaires peuvent être  
20 représentées par une formule générale :



dans ladite formule (1a) :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de  
25 carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
  - au plus l'un des groupes R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène.
- 30 Dans la formule (1a), les différents symboles peuvent prendre plus particulièrement la signification donnée ci-après.

Ainsi,  $R_1$  et  $R_2$  peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

Plus précisément,  $R_1$  et  $R_2$  représentent préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié, de préférence en  $C_1$  à  $C_{12}$ , et encore plus préférentiellement en  $C_1$  à  $C_4$ .

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène, soufre, azote ou phosphore) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants (par exemple, halogène, ester, amino ou alkyl et/ou arylphosphine) dans la mesure où ils n'interfèrent pas.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxyle, sulfonyl etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle, alkoxy en  $C_1$  à  $C_4$ .

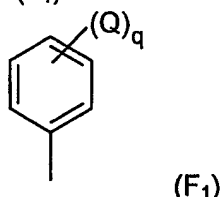
Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes arylkyle de préférence en  $C_7$  à  $C_{12}$ , notamment benzyle ou phényléthyle.

Dans la formule générale (Ia), les groupes  $R_1$  et  $R_2$  peuvent représenter également indépendamment l'un de l'autre un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, généralement en  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence à 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué. Comme exemples préférés de ce type de groupes, on peut citer les

groupes cyclohexyle éventuellement substitués par des groupes alkyles linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les groupes  $R_1$  et  $R_2$  peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre, un groupe hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique

5 répondant à la formule générale ( $F_1$ ) :



dans laquelle :

- q représente un nombre entier de 0 à 5,
- 10 - Q représente un groupe choisi parmi un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe alkylthio linéaire ou ramifié en  $C_1$  à  $C_6$ , un groupe  $-NO_2$ , un groupe  $-CN$ , un atome d'halogène, un groupe  $CF_3$ .

$R_1$  et  $R_2$  peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre

15 un groupe hydrocarboné aromatique polycyclique avec les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péricondensés. On peut citer plus particulièrement un groupe naphthyle ; ledit cycle pouvant être substitué.

$R_1$  et  $R_2$  peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre

20 un groupe hydrocarboné polycyclique constitué par au moins 2 carbocycles saturés et/ou insaturés ou par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés. Généralement, les cycles sont en  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_6$ . Comme exemples plus particuliers, on peut citer le groupe bornyle ou le groupe

25 tétrahydronaphtalène.

$R_1$  et  $R_2$  peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et

30 d'oxygène ; les atomes de carbone de cet hétérocycle pouvant également être substitués.

$R_1$  et  $R_2$  peuvent aussi représenter un groupe hétérocyclique polycyclique défini comme étant soit un groupe constitué d'au moins deux hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et

35 formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés, ou soit un

groupe constitué par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri- condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués.

- 5 A titre d'exemples de groupements  $R_1$  et  $R_2$  de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les groupes furyle, thiényle, isoxazolyle, furazanyle, isothiazolyle, pyridyle, pyridazinyne, pyrimidinyle, pyrannyle, phosphino et les groupes quinolyle, naphtyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle.

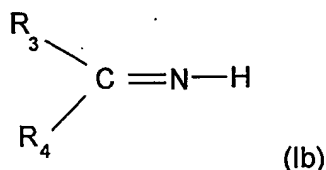
- 10 Le nombre de substituants présents sur chaque cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturation sur le cycle. Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle est aisément déterminé par l'homme du métier.

- 15 Les amines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ia) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .

Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_1$  et  $R_2$ , on peut mentionner les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphthyle.

- 20 Comme exemples plus spécifiques d'amines répondant à la formule (Ia), on peut mentionner l'aniline, la N-méthylaniline, la diphenylamine, la benzylamine, la dibenzylamine.

Pour ce qui est des imines, elles peuvent être représentées par la formule suivante :



- 25 dans ladite formule :

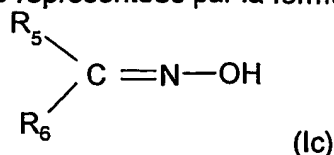
- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia),
- au plus l'un des groupes  $R_3$  et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène.

- 30 Les imines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ib) dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .

Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_3$  et  $R_4$ , on peut mentionner les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphthyle.

D'autres nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les oximes et les hydroxylamines.

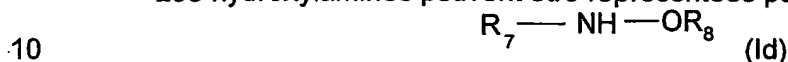
Les oximes peuvent être représentées par la formule suivante :



5 dans ladite formule :

- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> dans la formule (1a),
- au plus l'un des groupes R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène.

Les hydroxylamines peuvent être représentées par la formule suivante :



10

dans ladite formule :

- R<sub>7</sub> a la signification donnée pour R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> dans la formule (1a) à l'exception d'un atome d'hydrogène,
- R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,

15

Les oximes ou hydroxylamines mises en œuvre préférentiellement répondent aux formules (1c) ou (1d) dans lesquelles R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, représentent plus particulièrement un groupe alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>15</sub>, de préférence de C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, un groupe cycloalkyle de C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>, de préférence en C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>, un groupe aryle ou arylalkyle de C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>.

20

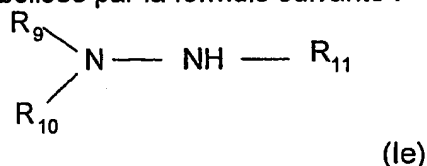
Comme exemples plus particuliers de groupes R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, on peut mentionner les groupes alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, phényle, benzyle ou naphthyle.

25

Pour ce qui est de R<sub>8</sub>, il s'agit préférentiellement d'un groupe alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou d'un groupe benzyle.

L'invention vise plus particulièrement les composés nucléophiles de type hydrazine.

Ils peuvent être symbolisés par la formule suivante :



30

dans ladite formule :

- R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, identiques ou différents, ont la signification donnée pour R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> dans la formule (1a).



- R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur G,
- au plus l'un des groupes R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène.
- ou encore, R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Les hydrazines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (Ie) dans laquelle R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>15</sub>, de préférence de C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>, un groupe cycloalkyle de C<sub>3</sub> à C<sub>8</sub>, de préférence en C<sub>5</sub> ou C<sub>6</sub>, un groupe aryle ou arylalkyle de C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>.

Comme exemples plus particuliers de groupes R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, on peut mentionner les groupes alkyle de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, phényle, benzyle ou naphthyle.

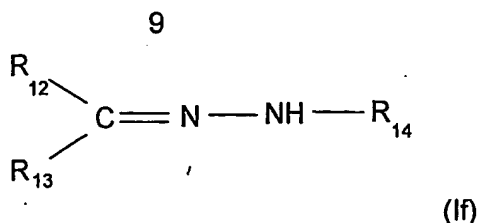
R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6. R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

Dans la formule (Ie), R<sub>11</sub> représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub>; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>12</sub>; un groupe cycloalkyle de préférence en C<sub>3</sub> à C<sub>12</sub>; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C<sub>6</sub> à C<sub>12</sub>.

R<sub>11</sub> représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Il est à noter que lorsque le substrat nucléophile comprend un groupe NH<sub>2</sub> dont les deux atomes d'hydrogène sont susceptibles de réagir, il est possible afin d'améliorer la sélectivité de la réaction, de bloquer l'un d'eux, à l'aide d'un groupe protecteur. On fait appel aux groupes protecteurs couramment utilisés à ses fins et l'on peut mentionner notamment les groupes de type BOC (butyloxycarbonyl) ou FMOC (trifluorométhylloxycarbonyl). On peut se référer à l'ouvrage de Theodora W. Greene et al, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (2<sup>ème</sup> édition) John Wiley & Sons, Inc pour conduire la protection du groupe amino ainsi que sa déprotection.

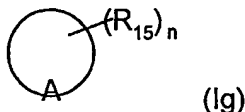
Comme autres types de substrats nucléophiles, on peut mentionner les hydrazones. Elles peuvent être représentées par la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia).
- 5 - au plus l'un des groupes  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène.
- ou encore,  $R_{12}$  et  $R_{13}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.
- 10 Les hydrazones mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (If) dans laquelle  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de  $C_1$  à  $C_{15}$ , de préférence de  $C_1$  à  $C_{10}$ , un groupe cycloalkyle de  $C_3$  à  $C_8$ , de préférence en  $C_5$  ou  $C_6$ , un groupe aryle ou arylalkyle de  $C_6$  à  $C_{12}$ .
- Comme exemples plus particuliers de groupes  $R_{12}$  et  $R_{13}$ , on peut
- 15 mentionner les groupes alkyle de  $C_1$  à  $C_4$ , phényle, benzyle ou naphthyle.
- $R_{12}$  et  $R_{13}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés. Dans le cas des composés
- 20 polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6.  $R_{12}$  et  $R_{13}$  forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.
- Dans la formule (If),  $R_{14}$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en  $C_1$  à  $C_{12}$ ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en  $C_2$  à  $C_{12}$ ; un groupe cycloalkyle de préférence en
- 25  $C_3$  à  $C_{12}$ ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en  $C_6$  à  $C_{12}$ .
- $R_{14}$  représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle  $C_1$ - $C_4$ .
- Des substrats nucléophiles tout à fait bien adaptés à la mise en œuvre du
- 30 procédé de l'invention sont les dérivés hétérocycliques comprenant au moins un groupe -N-H.

Plus précisément, ils répondent à la formule générale (Ig) :



dans ladite formule (Ig) :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un groupe -NH,
- R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

L'invention s'applique notamment aux composés hétérocycliques monocycliques répondant à la formule (I<sub>g</sub>) dans laquelle A symbolise un hétérocycle, saturé ou non, ou aromatique comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle pouvant comprendre de 1 ou 3 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène et dont au moins l'un d'entre eux est un atome nucléophile tel que NH.

A peut également représenter un composé hétérocyclique polycyclique défini comme étant constitué par au moins 2 hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés ou soit un groupe constitué par au moins un carbocycle aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés.

Il est également possible de partir d'un substrat résultant de l'enchaînement d'un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique tel que précité et d'un carbocycle saturé, insaturé ou aromatique. Par carbocycle, on entend de préférence un cycle de type cycloaliphatique ou aromatique ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence 6.

Il est à noter que les atomes de carbone de l'hétérocycle peuvent éventuellement être substitués, dans leur totalité ou pour une partie d'entre eux seulement par des groupes R<sub>15</sub>.

Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend du nombre d'atomes dans le cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans la formule (I<sub>g</sub>), n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 0 ou 1.

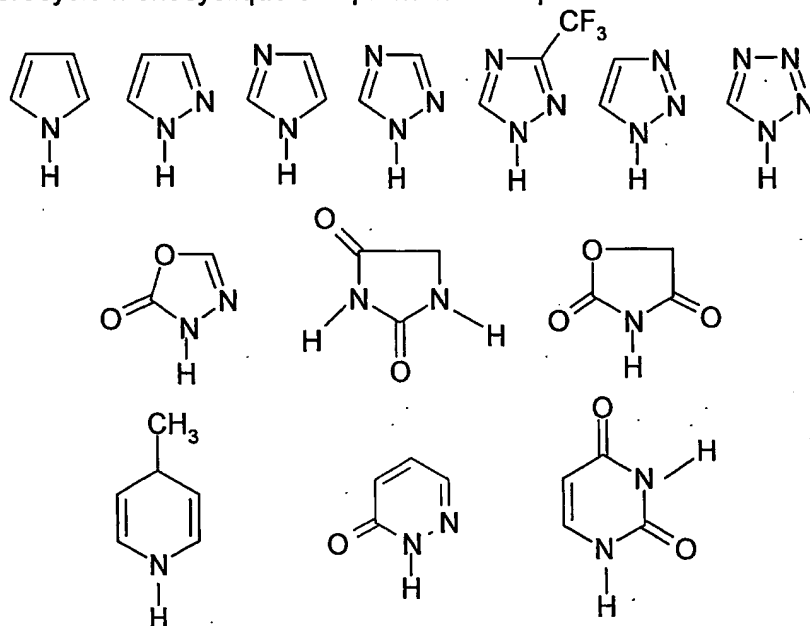
Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif.

Le ou les groupes R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, de préférence de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
  - un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié, de C<sub>2</sub> à C<sub>6</sub>, de préférence, de C<sub>2</sub> à C<sub>4</sub>, tel que vinyle, allyle,
  - un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié, de C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, de préférence de C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
  - un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
  - un groupe ou fonction tel que : hydroxyle, thiol, carboxylique, ester, amide, formyle, acyle, aroyle, amide, urée, isocyanate, thioisocyanate, nitrile, azoture, nitro, sulfone, sulfonique, halogène, pseudohalogène, trifluorométhyle.
- La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés répondant à la formule (Ig) dans laquelle le ou les groupes R<sub>15</sub> représentent plus particulièrement un groupe alkyle ou alkoxy.

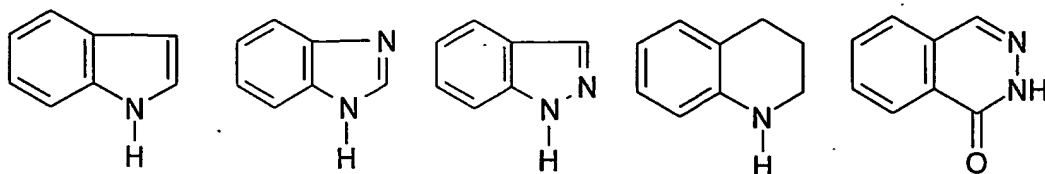
Plus particulièrement, le reste A éventuellement substitué représente, l'un des cycles suivants :

- 20 - un hétérocycle monocyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :

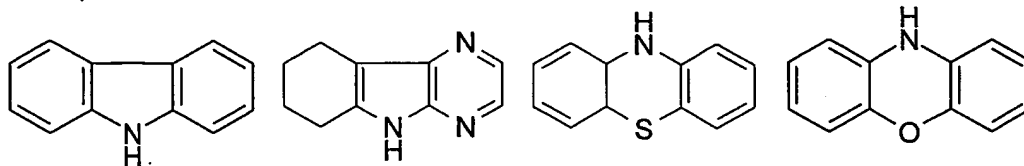


- 25 - un bicyclic comprenant un carbocycle et un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :

12



- un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



5 Comme exemples de composés hétérocycliques, on préfère utiliser ceux qui répondent à la formule (I<sub>g</sub>) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrrole, phthalazine, pyridazine, oxazolidine.

10 Dans le présent texte, sont donnés des listes de composés nucléophiles qui ne sont en aucun cas limitatives et tout type de composé nucléophile peut être envisagé. En particulier, dès lors que le composé nucléophile comprend un cycle, il est possible qu'il y ait présence de substituants.

Pour des exemples de substituants, on peut se référer à la signification donnée pour R<sub>15</sub> dans la formule (I<sub>g</sub>).

15 Les nucléophiles préférés mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les suivants : la diphenylamine, la N-méthyl N-phénylamine, la benzophénone imine, la benzophénone hydrazone, la benzophénone oxime.

#### Composé aromatique.

20 Conformément au procédé de l'invention, on effectue la création d'une liaison -C-N- ou -C-O- en faisant réagir un composé nucléophile azoté ou oxygéné avec un composé comprenant une insaturation en position α d'un groupe partant.

25 Plus précisément, il s'agit d'un composé comprenant un groupe partant Y symbolisé par la formule (II) :



dans ladite formule (II) :

30 - R<sub>0</sub> représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison ou une triple liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé de formule (I) avec un composé de formule (II) dans laquelle :

- $R_0$  représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison ou une triple liaison en position  $\alpha$  du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,
- $R_0$  représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -  $OSO_2 - R_e$ , dans lequel  $R_e$  est un groupe hydrocarboné.

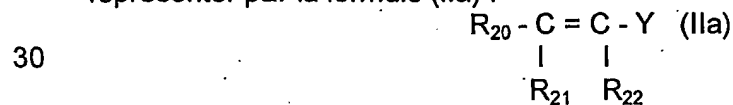
Le composé de formule (II) sera désigné par la suite par "composé porteur d'un groupe partant".

Dans la formule du groupe ester sulfonique,  $R_e$  est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. Toutefois, étant donné que Y est un groupe partant, il est intéressant d'un point de vue économique que  $R_e$  soit d'une nature simple, et représente plus particulièrement un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes Y, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe  $R_e$  représentant un groupe trifluorométhyle.

Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, un atome de brome ou de chlore.

Les composés de formule (II) visés tout particulièrement selon le procédé de l'invention peuvent être classés en trois groupes :

- (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IIa) :



dans ladite formule (IIa) :

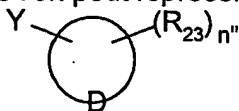
- $R_{20}$ ,  $R_{21}$  et  $R_{22}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,

- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,
- (2) ceux de type aliphatique portant une triple liaison et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :



5 dans ladite formule (IIb) :

- $R_{20}$  a la signification donnée dans la formule (IIa),
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- (3) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIc) :



10

(IIc)

dans laquelle :

- D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- 15 -  $R_{23}$ , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- $n''$  représente le nombre de substituants sur le cycle.

20 L'invention s'applique aux composés insaturés répondant aux formules (IIa) et (IIb) dans lesquelles  $R_{20}$  représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

25 L'invention n'exclut pas la présence d'une autre insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une autre triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

30 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants dans la mesure où ils ne réagissent pas dans les conditions réactionnelles et l'on peut mentionner notamment un atome d'halogène, un groupe nitrile ou un groupe trifluorométhyle.

35 Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend

un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.

Dans les formules (IIa) et (IIb),  $R_{20}$  peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle, de préférence cyclohexyle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphthyle.

Quant à  $R_{21}$  et  $R_{22}$ , ils représentent préférentiellement un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe benzyle.

Dans les formules (IIa) et (IIb),  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  et  $R_{22}$  représentent plus particulièrement un atome d'hydrogène ou  $R_{20}$ , représente un groupe phényle et  $R_{21}$ ,  $R_{22}$  représentent un atome d'hydrogène.

Il est à noter également que les groupes  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  peuvent également représenter un groupe fonctionnel dans la mesure où celui n'interfère pas au niveau de la réaction de couplage. On peut citer comme exemples, les fonctions telles que amido, ester, éther, cyano.

Comme exemples de composés répondant aux formules (IIa) et (IIb), on peut citer notamment le chlorure ou le bromure de vinyle ou le  $\beta$ -bromo- ou  $\beta$ -chlorostyrène ou le bromoalcyne, l'iodoalcyne.

L'invention s'applique notamment aux composés halogénoaromatiques répondant à la formule (IIc) dans laquelle D est le reste d'un composé cyclique,



ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

- 5       . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.
- 10       . un hétérocycle aromatique, monocyclique comportant au moins un des hétéroatomes P, O, N et S ou un hétérocycle aromatique polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des deux cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins un
- 15       carbocycle et au moins un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

Plus particulièrement, le reste D éventuellement substitué représente préférentiellement le reste d'un carbocycle aromatique tel que le benzène, d'un  
20       bicycle aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques tel que le naphthalène ; un bicycle partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un deux est aromatique tel que le tétrahydro-1,2,3,4-naphthalène.

L'invention envisage également le fait que D peut représenter le reste d'un hétérocycle dans la mesure où il est plus électrophile que le composé  
25       répondant à la formule (Ic).

Comme exemples particuliers, on peut citer un hétérocycle aromatique tel que le furane, la pyridine ; un bicycle aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique tel que le benzofurane, la benzopyridine , un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle  
30       aromatique et un hétérocycle tel que le méthylènedioxybenzène ; un bicycle aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques tel que la 1,8-naphthypyridine ; un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique tel que la tétrahydro-5,6,7,8-quinoléine

Dans le procédé de l'invention, on met en oeuvre préférentiellement un  
35       composé halogénoaromatique de formule (IIc) dans laquelle D représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique ou naphthalénique.

Le composé aromatique de formule (IIc) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants.

Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants  $R_{23}$  sur un noyau aromatique.

Pour des exemples de substituants, on peut se référer à la signification donnée pour  $R_{15}$  dans la formule (Ig).

- 5  $R_{23}$  représente également un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique, comprenant 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote. On peut citer notamment les groupes pyrazolyle ou imidazolyle.

- 10 Dans la formule (IIc),  $n''$  est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

Comme exemples de composés répondant à la formule (IIc), on peut citer notamment le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

- 15 La quantité du composé insaturé porteur d'un groupe partant de formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (IIb) ou (IIc), mise en œuvre est généralement exprimée par rapport à la quantité du composé nucléophile voisine de la stoechiométrie. Ainsi, le rapport entre le nombre de moles du composé insaturé porteur du groupe partant et le nombre de moles du composé nucléophile varie le plus souvent entre 0,9 et 1,5, de préférence entre 1 et 1,2.

20 Catalyseur.

- Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé nucléophile répondant de préférence aux formules (Ia) à (Ig), avec un composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II), de préférence de formule (IIa) ou (IIb) ou (IIc) en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base de palladium et d'un ligand tel que défini selon l'invention.

Les catalyseurs mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont des produits connus.

- Le palladium peut être apporté sous forme d'un métal finement divisé ou sous forme d'un dérivé inorganique tel qu'un oxyde ou un hydroxyde. Il est possible de faire appel à un sel minéral de préférence, nitrate, sulfate, oxysulfate, halogénure, oxyhalogénure, carbonate ou à un dérivé organique de préférence, cyanure, oxalate, acétylacétonate ; alcoolate et encore plus préférentiellement méthylate ou éthylate ; carboxylate et encore plus préférentiellement acétate. Peuvent être également mis en œuvre des complexes, notamment chlorés ou cyanés de métaux Pd et/ou de métaux alcalins, de préférence sodium, potassium ou d'ammonium.

A titre d'exemples de composés susceptibles d'être mis en œuvre pour la préparation des catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment le bromure

de palladium (II), le chlorure de palladium (II), l'iodure de palladium (II), le cyanure de palladium (II), le nitrate de palladium (II) hydraté, l'oxyde de palladium (II), le sulfate de palladium (II) dihydraté, l'acétate de palladium (II), le propionate de palladium (II), le butyrate de palladium (II), le benzoate de palladium (II), l'acétylacétonate de palladium (II), le tétrachloropalladate (II) d'ammonium, l'hexachloropalladate (IV) de potassium, le nitrate de tétrammine de palladium (II), le dichlorobis(acétonitrile) de palladium (II), le dichlorobis(benzonitrile) de palladium (II), le dichloro(1,5-cyclooctadiène) de palladium (II), le dichlorodiamine de palladium (II), le tétrakistriphénylphosphine de palladium (0), l'acétate de palladium (II), le trisbenzylidèneacétonepalladium (0).

Le composé en solution peut être déposé sur un support.

Une forme métallique peut être également déposée sur un support.

Le support est choisi de telle sorte qu'il soit inerte dans les conditions de la réaction.

Comme exemples de supports, on peut faire appel à un support minéral ou organique tel que notamment le charbon, le charbon activé, le noir de carbone, la silice, l'alumine de préférence  $\beta$ , l'oxyde de titane de préférence l'anatase, l'oxyde de zirconium, le sulfate de baryum, les zéolithes naturelles ou synthétiques, par exemple  $\beta$  ou Y.

Le dépôt peut être effectué d'une manière classique, par exemple par adsorption sur le support ou bien selon un procédé sol/gel notamment dans le cas de la silice, de l'oxyde de titane ou de zirconium.

Généralement, le métal est déposé à raison de 0,5 % à 10 %, de préférence de 1 % à 5 % du poids du catalyseur.

Parmi les catalyseurs précités, le catalyseur préféré est le chlorure de palladium, l'acétate de palladium ou le palladium déposé sur charbon.

Le catalyseur peut être mis en œuvre sous forme d'une poudre, de pellets ou bien de granulés.

La quantité de composé apportant l'élément Pd mise en œuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles dudit composé et le nombre de moles de composé de formule (II) varie généralement entre 0,005 et 1, de préférence entre 0,01 et 0,1.

Selon la variante préférée de l'invention qui consiste à introduire une suspension d'hydroxyde métallique ou d'ammonium préparé par broyage humide, il est possible de diminuer la quantité de palladium mise en œuvre.

Ainsi, le rapport molaire entre le nombre de moles dudit composé et le nombre de moles de composé de formule (II) varie avantageusement entre 0,005 et 0,5, de préférence entre 0,005 et 0,01.

#### 5 Ligand :

Intervient dans le procédé de l'invention, un ligand de préférence de type organophosphoré qui peut être choisi de préférence parmi les phosphines ou les phosphites ou les phosphonites qui complexent l'élément métallique.

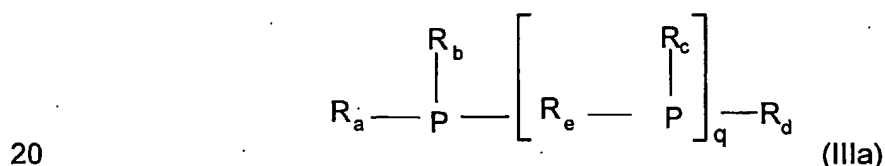
Ce complexe est généralement réalisé in situ entre le composé apportant l'élément métallique Pd et le ligand présent. Mais on peut également préparer ledit complexe extemporanément et l'introduire dans le milieu réactionnel. On peut alors rajouter ou non une quantité supplémentaire de ligand libre.

Le choix du ligand influe sur la sélectivité de la réaction.

Un premier classe de ligands sont les phosphines.

On fait appel préférentiellement à des phosphines aliphatiques, cycloaliphatiques, arylaliphatiques ou aromatiques ou à des phosphines mixtes, aliphatiques et/ou cycloaliphatiques et/ou arylaliphatiques et/ou aromatiques.

Ces phosphines sont notamment celles qui répondent à la formule générale (IIIa) :



dans ladite formule :

- q est égal à 0 ou 1.

- les groupes  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , identiques ou différents, représentent :

. un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,

. un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,

. un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,

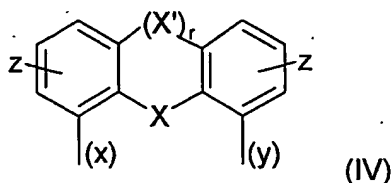
. un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,

. un groupe phényle ou biphényle,

. un groupe phényle ou biphényle substitué par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle,

- le groupe  $R_e$  représente :

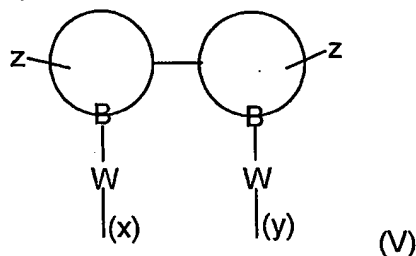
- . un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- . un groupe aromatique de formule :



dans laquelle :

- ✦ Z représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle,
- ✦ X un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ✦ si r est égal à 1, X' représente un lien valentiel, un atome d'oxygène, de soufre ou de silicium ou un groupe alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ✦ si r est égal à 0, les deux cycles ne sont pas liés,
- ✦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe  $R_e$  symbolisé par la formule (IV) et les atomes de phosphore,

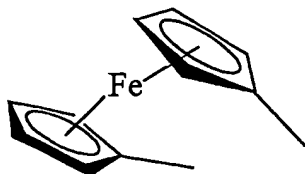
. un groupe aromatique de formule :



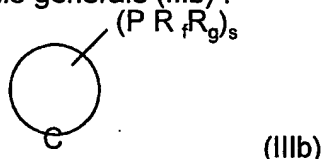
dans laquelle :

- ✦ Z a la signification donnée précédemment,
  - ✦ B représente le reste d'un cycle benzénique ou naphthalénique,
  - ✦ W représente un lien valentiel, un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
  - ✦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe  $R_e$  symbolisé par la formule (V) et les atomes de phosphore,
- . un groupe ferrocène de formule :

21



D'autres phosphines convenant à la mise en œuvre du procédé de l'invention répondent à la formule générale (IIIb) :



5

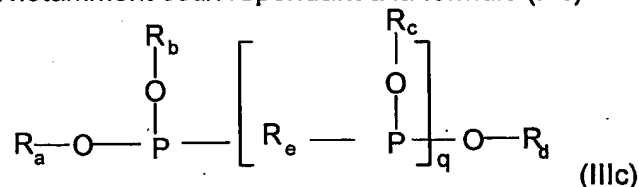
dans laquelle :

- ✦ C représente le reste d'un cycle pentane ou cyclohexane,
- ✦  $R_f$ ,  $R_g$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_a$  ou  $R_b$ , dans la formule (IIIa),
- ✦ s est un nombre égal de 1 à 6, de préférence égal à 4.

10

Dans la formule (IIIb), C est préférentiellement le reste d'un cyclohexane et  $R_f$  et  $R_g$  représentent un groupe phényle, le nombre s étant égal à 4.

On peut également mettre en œuvre un ligand de type phosphite ou phosphonite et notamment ceux répondant à la formule (IIIc)



15

dans ladite formule, les groupes  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ , et le symbole q ont la signification donnée pour la formule (IIIa).

A titre d'exemples de telles phosphines, on peut citer non limitativement : la tricyclohexylphosphine, la triméthylphosphine, la triéthylphosphine, la tri-*n*-butylphosphine, la triisobutylphosphine, la tri-*tert*-butylphosphine, la tribenzylphosphine, la dicyclohexylphénylphosphine, le 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényle, la triphénylphosphine, la diméthylphénylphosphine, la diéthylphénylphosphine, la di-*tert*-butylphénylphosphine, la tri(*p*-tolyl)phosphine, l'isopropyldiphénylphosphine, le tris(pentafluorophényl)phosphine, le tri(*o*-tolyl)phosphine, le bis-diphénylphosphinométhane, le bis-diphénylphosphinoéthane, le bis-diphénylphosphinopropane, le bis-diphénylphosphinobutane, le bis-diphénylphosphinopentane, le bis-diphénylphosphinoferrocène, le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP), le bis-[(2-diphénylphosphino)phényl]éther (DPEPHOS), la 4,5-bis(diphénylphosphino)-

9,9-diméthylxanthène (XANTPHOS) ; le tétrakis-(2,4-di-tert,-butylphényl)-4-4'-diphénylènebisphosphonite.

La quantité de ligand, exprimée par le rapport entre le nombre de moles de ligand (exprimée en atome de phosphore) et le nombre de moles de catalyseur (exprimée en élément métallique) varie entre 1 et 5, de préférence entre 2 et 3.

#### Base

Intervient également dans le procédé de l'invention, une base dont la fonction est de piéger le groupe partant.

Conformément au procédé de l'invention, on fait appel à un hydroxyde d'ammonium ou d'un métal monovalent et/ou d'un métal bivalent, de préférence un métal alcalin et/ou alcalino-terreux.

Comme exemples plus spécifiques de bases à utiliser, on peut citer un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, de potassium ou de césium et un hydroxyde de métal alcalino-terreux tel que le magnésium, le calcium, le baryum ; un hydroxyde d'un métal du groupe IIB tel que le zinc.

Parmi les bases, on choisit préférentiellement l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

On peut mettre la base sous une forme solide ou en solution aqueuse de préférence très concentrée, par exemple de 10 à 15 mol/litre, de préférence aux environs de 12 mol/litre.

La quantité de base mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles du composé aromatique portant le groupe partant varie préférentiellement entre 1 et 1,4.

#### Solvant de type alcool.

Le solvant de type alcool qui intervient dans le procédé de l'invention peut être symbolisé par la formule suivante :

$$R_h - OH \quad (VI)$$

dans ladite formule (VI) :

-  $R_h$  représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

Le solvant choisi préférentiellement répond à la formule (VI) dans laquelle  $R_h$  représente un groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

5  $R_h$  représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une double ou triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

10 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

15 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse de l'un des substituants suivants :  $-OR_i$ ,  $-NR_iR_i$  dans ces formules, les groupes  $R_i$  identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle ou un groupe phényle.

20 Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyl etc...

25 Le reste aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le reste aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel ou par un atome ou un groupe fonctionnel par exemple , -O-.

30 Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques ou hétérocycliques 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène Il est possible qu'il y ait un substituant  
35 dans la mesure où ils n'interfèrent pas dans la réaction de couplage. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.



Dans la formule générale (VI),  $R_h$  peut représenter également un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par 1 à 5 groupes  $R_5$  de préférence 1 à 3,  $R_5$  ayant les significations énoncées précédemment.

Comme exemples préférés de groupes  $R_h$ , on peut citer les groupes cyclohexyle ou cyclohexényle, éventuellement substitués par des groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les solvants mis en œuvre peuvent être du type mono- ou polyalcool, éther-alcool ou amino-alcool ou leurs mélanges.

Dans la classe des alcools, on préfère les alcools primaires ou tertiaires et les alcools secondaires dans la mesure où ils sont encombrés c'est-à-dire que les deux atomes de carbone en position  $\alpha$  soient substitués.

Comme exemples d'alcools, on peut citer les alcools aliphatiques inférieurs ayant de 1 à 5 atomes de carbone, tels que par exemple, le méthanol, l'éthanol, le trifluoroéthanol, le propanol, l'alcool isopropylique, le butanol, l'alcool isobutylique, l'alcool sec-butylique, le tert-butanol, le pentanol, l'alcool isopentylique, l'alcool sec-pentylique et l'alcool tert-pentylique, l'éther monoéthylique d'éthylèneglycol, ainsi que les alcools aliphatiques supérieurs ayant au moins 6 et jusqu'à environ 20 atomes de carbone, tels que par exemple, l'hexanol, l'heptanol, l'alcool isoheptylique, l'octanol, l'alcool iso-octylique, l'éthyl-2 hexanol, l'alcool sec-octylique, l'alcool tert-octylique, le nonanol, l'alcool isononylique, le décanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'octadécanol, l'hexadécanol, l'alcool oléylique, l'alcool eicosylique, l'éther monoéthylique de diéthylèneglycol. On peut mettre en œuvre des alcools cycloaliphatiques ayant de 3 à environ 20 atomes de carbone, tel que, par exemple, le cyclopropanol, le cyclobutanol, le cyclopentanol, le cyclohexanol, le cycloheptanol, le cyclooctanol, le cyclododécanol, le tripropylcyclohexanol, le méthylcyclohexanol et le méthylcycloheptanol, ou bien un alcool aliphatique porteur d'un groupement aromatique ayant de 7 à environ 20 atomes de carbone tel que par exemple l'alcool benzylique, l'alcool phényléthylique, l'alcool phénylpropylique, l'alcool phényloctadécylique et l'alcool naphtyldécylique ou un alcool aliphatique porteur d'un groupement hétérocyclique par exemple le furfural.

Il est également possible de mettre en œuvre des polyols (notamment les polyoxyéthylèneglycols) tels que, par exemple, l'éthylène glycol, le benzylglycol, le diéthylène glycol, le triéthylène glycol, le propylène glycol, le glycérol.

Parmi les alcools précités, on met en oeuvre de préférence dans le procédé de l'invention, les alcools primaires ou tertiaires ayant 1 à 4 atomes de carbone.

On peut également citer comme exemples de solvants de type amino-alcool, la N,N-diméthyléthanolamine ; de type éther-alcool, le méthoxyéthanol, le 1-méthoxy-propane-2-ol (DOWANOL®).

Les solvants préférés sont le tert-butanol, l'alcool tert-amylique, le méthoxyéthanol ou l'éthylène glycol.

La quantité de solvant de type alcool mise en oeuvre est déterminée de telle sorte que la concentration du composé porteur du groupe partant dans le solvant organique soit de préférence comprise entre 0,5 et 2 mol/litre, de préférence aux environs de 1 mole/litre.

#### Co-solvant.

Selon une variante du procédé de l'invention, on peut associer le solvant de type alcool avec un autre solvant, de préférence de type aprotique apolaire.

Il est donc possible qu'il y ait un co-solvant et l'on peut citer plus particulièrement les hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques, ou aromatiques.

A titre d'exemples d'hydrocarbures aliphatiques, on peut citer plus particulièrement les paraffines tels que notamment, l'hexane, le cyclohexane, le méthylcyclohexane, les coupes pétrolières type éther de pétrole. On peut citer plus particulièrement les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, le cumène, le mésitylène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso.

Il est à noter que la quantité de co-solvant mise en oeuvre peut représenter de 1 à 50 % du volume du solvant de type alcool, de préférence de 10 à 20 %.

Pour ce qui est de la température de réaction entre le composé nucléophile et le composé insaturé porteur du groupe partant, elle est choisie avantageusement de telle sorte que les réactifs se trouvent à l'état liquide.

La réaction de couplage a lieu à une température qui est située entre 50°C et 200°C, de préférence, entre 80°C et 150°C, et encore plus préférentiellement entre 90°C et 110°C.

La réaction de couplage est généralement mise en œuvre sous pression atmosphérique mais des pressions plus élevées pouvant atteindre par exemple 10 Bar peuvent être également utilisées.

D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en œuvre.

- 5        Un premier mode de mise en œuvre des réactifs consiste à charger le composé porteur du groupe partant de formule (II), la base, le solvant de type alcool, éventuellement le co-solvant.

10        Un autre mode de réalisation et qui est préféré est de préparer la suspension d'hydroxyde métallique ou d'ammonium dans l'alcool par broyage humide.

L'opération peut être effectuée dans tout type de broyeur résistant à la corrosion de la base (par exemple en inox) et plus particulièrement dans un broyeur humide à billes.

- 15        Elle est conduite le plus souvent à température ambiante (généralement entre 15 et 25°C).

Un ordre préféré consiste à charger dans le broyeur, le solvant alcoolique de préférence l'alcool tert-amylique ou le tert-butanol puis l'on introduit la base de préférence la soude sous forme solide (déjà broyée ou sous forme de pastilles). On broie jusqu'à obtention d'une suspension homogène.

- 20        La suspension recueillie est utilisée au cours de la réaction de couplage.

Généralement, on y introduit le composé porteur du groupe partant de formule (II) et éventuellement le co-solvant.

- 25        Ensuite, quel que soit le mode de réalisation, on ajoute le catalyseur préformé ou pas ce qui signifie que l'élément métallique Pd peut être apporté soit déjà sous la forme d'un complexe comprenant l'un des ligands préalablement cités ou bien l'élément métallique Pd et le ligand sont introduits séparément dans le milieu.

Le complexe métallique peut être préparé en début de réaction à partir du ligand et du composé apportant l'élément métallique Pd.

- 30        Le complexe catalytique peut être obtenu par exemple par chauffage entre 20°C et 60°C préférentiellement à 20°C, du composé apportant l'élément Pd et du ligand dans le ou les solvants utilisés pour conduire la réaction.

Après introduction du catalyseur, on porte le milieu réactionnel à la température de réaction choisie.

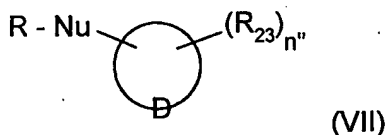
- 35        On additionne le composé nucléophile répondant de préférence à l'une de formules (Ia) à (Ig).

Ce dernier peut être ajouté sous forme solide, fondu ou en solution dans l'un ou les solvants précités, soit en une seule fois, soit par fractions ou en continu.

On contrôle l'avancement de la réaction en suivant la disparition du composé porteur du groupe partant.

Un autre mode de réalisation du procédé de l'invention consiste à charger la suspension de base, de préférence la soude dans le solvant alcoolique préparée par broyage humide, d'ajouter le composé porteur du groupe partant et le composé nucléophile. Ensuite, on ajoute le catalyseur au palladium et l'on porte le milieu réactionnel à la température réactionnelle choisie. Il est possible d'ajouter un surplus de solvant alcoolique ou un co-solvant.

En fin de réaction, on obtient un produit du type  $R - Nu - R_0$ ,  $R$  représentant le reste du composé nucléophile, et plus particulièrement un produit arylé comprenant le reste du composé nucléophile et le reste du composé électrophile qui répond préférentiellement à la formule (VII) suivante :



dans ladite formule (VII),  $D$ ,  $R$ ,  $R_{23}$  et  $n''$  ont la signification donnée précédemment et  $Nu$  représente un atome d'oxygène ou d'azote.

On récupère le composé obtenu selon les techniques classiques utilisées.

On peut par exemple extraire le produit souhaité dans un solvant organique, par exemple un hydrocarbure, de préférence le xylène

Généralement, on concentre la phase organique et l'on fait précipiter le produit par ajout d'un co-solvant, notamment le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol.

On sépare le produit précipité selon les techniques classiques de séparation solide-liquide, notamment par filtration.

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention. Ces exemples sont donnés à titre indicatif, sans caractère limitatif.

Dans les exemples, le taux de transformation (TT) correspond au rapport entre le nombre de substrat transformées et le nombre de moles de substrat engagées.

Le rendement (RR) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat engagées.

La sélectivité (RT) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat transformées.

### Exemple 1

5 Dans un réacteur de 20 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 ml de 2-méthoxyéthanol.

10 Dans un tube de schlenk de 5 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényle dans 7 ml de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1 ml) est transféré dans le réacteur.

15 Après trois heures d'agitation à 105°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale (TT = 100 %) et un rendement (RT) de 91 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est déterminé par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

20

### Exemple 2

Dans un réacteur de 20 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 ml d'éthylèneglycol.

25 Dans un tube de schlenk de 5 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényle dans 7 ml de xylène dégazé.

30 Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1 ml) est transféré dans le réacteur.

Après vingt heures d'agitation à 105°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale (TT = 100 %) et un rendement RT de 35 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

35

Exemple 3

Dans un réacteur de 20 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 ml de N,N-diméthyléthanolamine.

Dans un tube de schlenk de 5 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl dans 7 ml de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1ml) est transféré dans le réacteur.

Après vingt heures d'agitation à 105°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale et un rendement de 27 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

Exemple 4

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11.2 g d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 0,28 mol) et 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) dans 200 ml de *t*-butanol dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de *t*-butanol dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

La solution est portée à 84°C et l'hydrazone de la benzophénone solide (6,5 g x 6 ; 1 éq ; 0,2 mol) est régulièrement additionnée par portions pendant deux heures.

Après six heures d'agitation, la conversion du 4-bromotoluène est totale (TT = 100 %) et un rendement RR de 87 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

Exemple 5

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 33,6 g d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 0,84 mol) et 102,62 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,6 mol) dans 240 ml de *t*-butanol dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 135 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0006 mol) et 437 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0012 mol) dans 30 ml de *t*-butanol dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

La solution est portée à 84°C et l'hydrazone de la benzophénone solide (29,4 g x 4 ; 1 éq ; 0,6 mol) est régulièrement additionnée par portions pendant deux heures.

Après douze heures d'agitation, le mélange est hydrolysé par 100 ml d'eau déminéralisée et 150 ml de xylène sont additionnés.

Les phases sont séparées.

En refroidissant (3°C), la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone cristallise dans la phase organique.

Après filtration et lavage à l'éthanol, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue sous forme de cristaux jaune pâle avec un rendement isolé de 87,4 % (confirmé par un rendement analytique de 89 % et une pureté RMN de 98 %).

Exemple 6

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium en microperles (1,4 éq ; 0,28 mol ; diamètre 0,7mm) et 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) dans 200 ml de *t*-butanol dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 15 ml de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est ensuite transféré dans le réacteur.

La solution est portée à 84°C et l'hydrazone de la benzophénone solide (13,1 g x 3 ; 1 éq ; 0,2 mol) est régulièrement additionnée par portions pendant deux heures.

Après vingt heures d'agitation, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone  
5 est obtenue avec un rendement analytique de 92 % (référence interne : hexacosane).

#### Exemple 7

Dans un réacteur de 2 L surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation  
10 mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 588,8 g de l'hydrazone de la benzophénone dans 800 ml de tertibutanol dégazé.

Ce réacteur est monté en cascade avec un réacteur de 6 L surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé  
15 sous atmosphère inerte dans lequel sont chargés 168 g d'hydroxyde de sodium en microperles (1,4 éq ; 4,2 mol ; diamètre 0,7 mm) et 513 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 3 mol) dans 2 L de *t*-butanol dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 673,5 mg d'acétate de palladium  
20 (0,1 % mol ; 0,003 mol) et 2,184 g de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,006 mol) dans 200 ml de toluène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur de 6 L.

Le mélange réactionnel est porté à 84°C.

L'hydrazone de la benzophénone en solution est coulée dans le réacteur  
25 de 6 L en 1h 30 environ.

Après vingt heures d'agitation, le mélange est hydrolysé par 2 L d'eau déminéralisée et 2 L de xylène sont additionnés.

La phase organique est séparée et concentrée sous pression  
30 réduite (environ 8 mm de mercure).

Une cristallisation dans l'éthanol à 3°C permet d'obtenir la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pale avec un rendement isolé de 90 % (pureté RMN de 97 %).

#### Exemple 8

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (11,2 g ; 1,4 éq ;



0,28 mmol dans 20 ml d'eau déminéralisée), le 4-bromotoluène (34,2 g ; 1 éq ; 0,2 mol) et l'hydrazone de la benzophénone (39,4 g ; 1 éq ; 0,2 mol) dans 200 ml de *t*-butanol dégazé.

5 Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényle (0,0004 mol) dans 20 ml de toluène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

10 Après vingt-deux heures d'agitation à 84°C, la *N*-tolyle-hydrazone de la benzophénone est obtenue avec un rendement analytique de 45 % (référence interne : hexacosane).

#### Exemple 9

15 Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

20 Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényle (0,0004 mol) dans 20 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

25 Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et 100 ml de xylène sont ajoutés.

La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

30 Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-tolyle-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pâle avec un rendement de 92 % (pureté RMN de 98 %).

#### Exemple 10

35 Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 34,2 g de 4-

bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 22,4 mg d'acétate de palladium (0,05 % mol ; 0,0001 mol) et 72,8 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0002 mol) dans 20 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après six heures d'agitation à 103°C, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue avec un rendement analytique de 89 % (étalon interne : hexacosane).

#### Exemple 11

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mmol), 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 4,48 mg d'acétate de palladium (0,001 % mol ; 0,00002 mol) et 14,56 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,00004 mol) dans 20 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après 48 heures d'agitation à 103°C, la *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est obtenue avec un rendement analytique de 48 % (étalon interne : hexacosane).

#### Exemple 12

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 38,29 g de 4-bromochlorobenzène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 180 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et 100 ml de xylène sont ajoutés.

5 La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-p-chlorophényl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pâle avec un rendement de 97 %.

10

#### Exemple 13

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 31,40 g de 4-bromobenzène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 180 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

15 Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de xylène dégazé.

20 Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et 100 ml de xylène sont ajoutés.

25 La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-phényl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pâle avec un rendement de 95 %.

30

#### Exemple 14

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mol), 37,40 g de 4-bromoanisole (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 180 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

35 Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,9 mg d'acétate de palladium (0,1

% mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de xylène dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

- 5       Après une heure d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et 100 ml de xylène sont ajoutés.

La phase organique est séparée et concentrée sous pression réduite (environ 8 mm de mercure).

- 10       Une cristallisation dans l'éthanol permet d'isoler la *N*-methoxyphényl-hydrazone de la benzophénone sous forme de cristaux jaune pale avec un rendement de 87 %.

#### Exemple 15 (comparatif)

- 15       Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mmol) préalablement broyée, 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190 ml de xylène.

- 20       Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,8 mg d'acétate de palladium (0,01 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de xylène.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

- 25       Après 48 heures d'agitation à 130°C, aucun produit de réaction n'est détecté (conversion = 0 %).

#### Exemple 16 (comparatif)

- 30       Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium (1,4 éq ; 0,28 mmol) préalablement broyée, 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 190 ml de toluène.

- 35       Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 44,8 mg d'acétate de palladium (0,01 % mol ; 0,0002 mol) et 145,6 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0,0004 mol) dans 20 ml de toluène.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après 24 heures d'agitation à 110°C, aucun produit de réaction n'est détecté (conversion = 0 %).

5

#### Exemple 17

Dans un réacteur de 20 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 628 mg d'hydroxyde de potassium broyée (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 ml de *tert*-butanol.

10

Dans un tube de schlenk de 5 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényle dans 7 ml de *tert*-butanol.

15

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1 ml) est transféré dans le réacteur.

20

Après huit heures d'agitation à 90°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale et un rendement de 78 % en *N*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est mesurée par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

#### Exemple 18 (comparatif)

Dans un réacteur de 20 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 1,256 g de *tert*-butylate de potassium (1,4 éq ; 11,2 mmol), 1,368 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 8 mmol) et 1,57 g de l'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 8 mmol) dans 7 ml de *tert*-butanol.

25

Dans un tube de schlenk de 5 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8,1 mg d'acétate de palladium et 26,1 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényle dans 7 ml de *tert*-butanol.

30

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur (0,005 éq ; 0,5 % mol ; 1 ml) est transféré dans le réacteur.

Après 48 heures d'agitation à 90°C, la conversion du 4-bromotoluène est nulle.

35

#### Exemple 19

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on

charge 6.6 g d'hydroxyde de sodium broyée (1,1 éq ; 0,165 mol), 30 g de 5-bromo-2-fluorocyanobenzène (1 éq ; 0,15 mol) et 29,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,15 mol) dans 190 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

5 Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 168 mg d'acétate de palladium (0,001 % mol ; 0,00075 mol) et 867 mg de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (0,0015 mol) dans 20 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

10 Après 12 heures d'agitation à 103°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 100 ml d'eau et la phase organique est séparée.

Une cristallisation directe dans l'alcool *tert*-amylique permet d'isoler la *N*-4-fluoro-3-cyanophényl-hydrazone de la benzophénone correspondante avec un rendement quantitatif.

15

#### Exemple 20

Dans un réacteur de 20 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 0,0112 mmol), 1,32 g de 1,3-dichloro-4-fluorobenzène (1 éq ; 0,008 mol) et 1,57 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,008 mol) dans 6 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

20 Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8.95 mg d'acétate de palladium (0,001 % mol ; 0,00004 mol) et 46,3 mg de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (0,0008 mol) dans 2 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

25 Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après 12 heures d'agitation à 103°C, la conversion du 1,3-dichloro-4-fluorobenzène est totale et un rendement de 85 % en *N*-5-chloro-2-fluorophényl-hydrazone de la benzophénone (accompagnée de 15 % de *N*-3-chloro-4-fluorophényl-hydrazone de la benzophénone) est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

35 Exemple 21

Dans un réacteur de 20 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge 448 mg d'hydroxyde de sodium broyée (1,4 éq ; 0,0112 mmol), 1,67 g

de 4-bromo-2-chloro-1-fluorobenzène (1 éq ; 0,008 mol) et 1,57 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,008 mol) dans 6 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 8.95 mg d'acétate de palladium (0,001 % mol ; 0,00004 mol) et 46,3 mg de 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (0,0008 mol) dans 2 ml d'alcool *tert*-amylique dégazé.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après 12 heures d'agitation à 103°C, la conversion du 4-bromo-2-chloro-1-fluorobenzène est totale.

Le mélange réactionnel est hydrolysé par 10 ml d'eau et la phase organique est séparée.

Une cristallisation directe dans l'alcool *tert*-amylique permet d'isoler la *N*-3-chloro-4-fluorophényl-hydrazone de la benzophénone correspondante avec un rendement de 83 %.

#### Exemple 22

Dans un broyeur à couteau de 150 ml, on charge 11,2 g d'hydroxyde de sodium et 50 ml d'alcool *tert*-amylique et on mélange jusqu'à obtention d'une suspension homogène de soude dans l'alcool.

Dans un réacteur de 500 ml surmonté d'un réfrigérant, d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et placé sous atmosphère inerte, on charge la suspension d'hydroxyde de sodium dans l'alcool préalablement préparée, 34,2 g de 4-bromotoluène (1 éq ; 0,2 mol) et 39,4 g d'hydrazone de la benzophénone (1 éq ; 0,2 mol) dans 140 ml d'alcool *tert*-amylique.

Dans un tube de schlenk de 100 ml muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère inerte, on charge 4,48 mg d'acétate de palladium (0,01 % mol ; 0,00002 mol) et 14,56 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl (0.02% mol ; 0,00004 mol) dans 10 ml de xylène.

Après vingt minutes d'agitation, le catalyseur ainsi préparé est transféré dans le réacteur.

Après 7 heures d'agitation à 103°C, la conversion du 4-bromotoluène est totale et un rendement de 91 % en *N*-*p*-tolyl-hydrazone de la benzophénone est mesuré par chromatographie en phase gazeuse en présence d'un étalon interne (hexacosane).

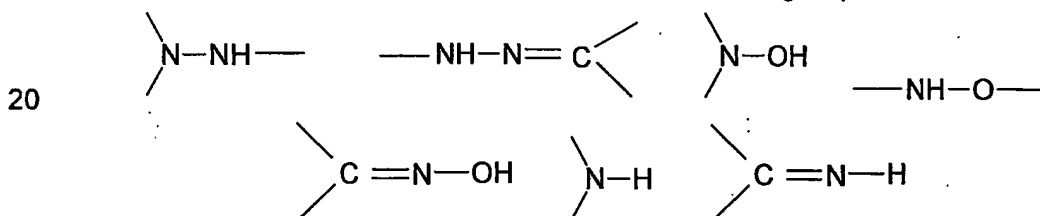
REVENDICATIONS

1 - Procédé de création d'une liaison carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile  
 5 apportant un hétéroatome susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison carbone-hétéroatome, en présence d'un catalyseur à base de palladium, éventuellement d'un ligand, caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un hydroxyde métallique ou d'ammonium associé à un solvant de type alcool.

10

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome d'oxygène et/ou au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre : ledit  
 15 atome d'azote pouvant être apporté par un groupe fonctionnel ou inclus dans un cycle sous forme de NH.

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome ou groupe suivant :

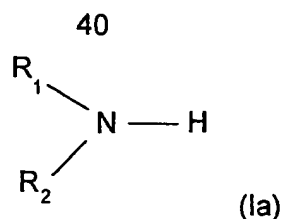


4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant  
 25 généralement de 3 à 8 atomes.

5 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est une amine primaire ou secondaire ; une imine ; une  
 30 oxime ; une hydroxylamine ; une hydrazine ; une hydrazone ; un hétérocycle azoté.

6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :

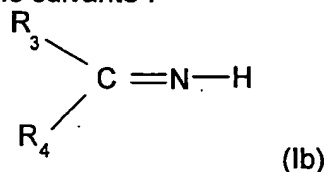




dans ladite formule (Ia) :

- $R_1$  et  $R_2$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- au plus l'un des groupes  $R_1$  et  $R_2$  représente un atome d'hydrogène.

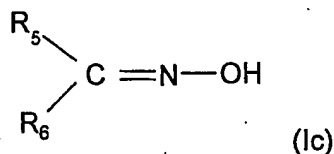
7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia),
- au plus l'un des groupes  $R_3$  et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène.

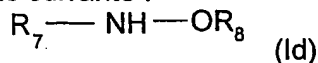
8 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia),
- au plus l'un des groupes  $R_5$  et  $R_6$  représente un atome d'hydrogène.

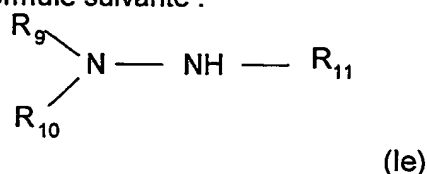
9 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_7$  a la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia) à l'exception d'un atome d'hydrogène,
- $R_8$  représente un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,

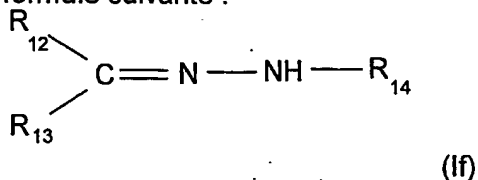
10 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia).
- $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur G,
- au plus l'un des groupes  $R_9$  et  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène.
- ou encore,  $R_9$  et  $R_{10}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique.

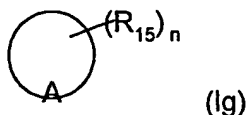
11 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule :

- $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_1$  et  $R_2$  dans la formule (Ia).
- au plus l'un des groupes  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène.
- ou encore,  $R_{12}$  et  $R_{13}$  peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

12 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



5

dans ladite formule (Ig) :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un groupe -NH,
- $\text{R}_{15}$ , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

10

13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule (Ig) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

15

14 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est l'aniline, la N-méthylaniline, la diphenylamine, la benzylamine, la dibenzylamine, la N-méthyl N-phénylamine, la benzophénone imine, la benzophénone hydrazone, la benzophénone oxime

20

15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant Y répond à la formule (II) :

25



dans ladite formule (II) :

- $\text{R}_0$  représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison ou une triple liaison située en position  $\alpha$  d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique porteur sur un cycle d'un groupe partant.

30

16 - Procédé selon la revendication 15 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle :

35

- $\text{R}_0$  représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison ou une triple liaison en position  $\alpha$  du groupe partant ou un

groupe hydrocarboné cyclique insaturé dont une insaturation porte le groupe partant,

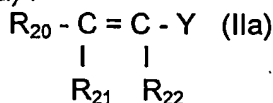
-  $R_0$  représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

5 - Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -  $OSO_2 - R_e$ , dans lequel  $R_e$  est un groupe hydrocarboné.

10 17 - Procédé selon l'une des revendications 15 et 16 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant répond à la formule (II) dans laquelle Y représente un atome de brome ou de chlore ou un ester sulfonique de formule -  $OSO_2 - R_e$ , dans laquelle  $R_e$  est un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle.

15 18 - Procédé selon l'une des revendications 15 à 17 caractérisé par le fait que le composé insaturé comprenant un groupe partant répondant à la formule (II), est choisi parmi les composés suivants :

20 - (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IIa) :



dans ladite formule (IIa) :

25 -  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  et  $R_{22}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de  
30 groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,

- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,

- (2) ceux de type aliphatique portant une triple liaison et que l'on peut représenter par la formule (IIb) :

35  $R_{20} - C \equiv C - Y \quad (IIb)$

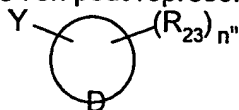
dans ladite formule (IIb) :

-  $R_{20}$  a la signification donnée dans la formule (IIa),

- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,

44

- (3) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IIc) :



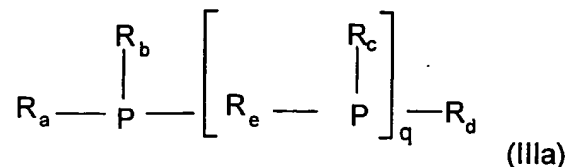
(IIc)

dans laquelle :

- 5        - D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R<sub>23</sub>, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- 10       - n" représente le nombre de substituants sur le cycle.
  
- 19 - Procédé selon l'une des revendications 15 à 18 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (II) est choisi parmi : le chlorure de vinyle, le bromure de vinyle, le bromoalcyne, l'iodoalcyne,
- 15       le β-bromostyrène, le β-chlorostyrène, le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.
  
- 20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 34 caractérisé par le fait que le catalyseur comprend l'élément métallique Pd apporté sous forme d'un métal
- 20       finement divisé ou sous forme d'un dérivé inorganique tel qu'un oxyde ou un hydroxyde ; sous forme d'un sel minéral de préférence, nitrate, sulfate, oxysulfate, halogénure, oxyhalogénure, carbonate ; sous forme d'un dérivé organique de préférence, cyanure, oxalate, acétylacétonate ; alcoolate et encore plus préférentiellement méthylate ou éthylate ; carboxylate et encore
- 25       plus préférentiellement acétate sous forme de complexe, notamment chloré ou cyané de métaux Pd et/ou de métaux alcalins, de préférence sodium, potassium ou d'ammonium.
  
- 21 - Procédé selon la revendication 20 caractérisé par le fait que l'élément Pd
- 30       est apporté par le chlorure de palladium, l'acétate de palladium ou le palladium déposé sur charbon.
  
- 22 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 21 caractérisé par le fait que le ligand est une phosphine ou un phosphite ou un phosphonite.

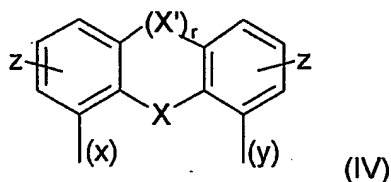
35

23 - Procédé selon la revendication 22 caractérisé par le fait que la phosphine répond à la formule suivante :



dans ladite formule :

- 5 - q est égal à 0 ou 1.
- les groupes  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , identiques ou différents, représentent :
- . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
  - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
  - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué
  - 10 par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
  - . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
  - . un groupe phényle ou biphényle,
  - 15 . un groupe phényle ou biphényle substitué par un ou plusieurs groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupe trifluorométhyle,
  - le groupe  $R_e$  représente :
  - 20 . un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - . un groupe aromatique de formule :



dans laquelle :

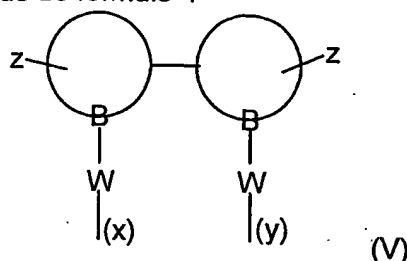
- 25 + Z représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle,
- + X un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- 30 + si r est égal à 1,  $X'$  représente un lien valentiel, un atome d'oxygène, de soufre ou de silicium ou un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,

46

- ♦ si r est égal à 0, les deux cycles ne sont pas liés,
- ♦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe  $R_e$  symbolisé par la formule (IV) et les atomes de phosphore,

5

un groupe aromatique de formule :

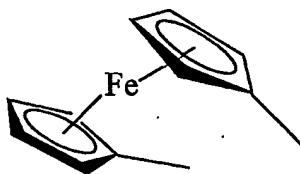


dans laquelle :

- ♦ Z a la signification donnée précédemment,
- ♦ B représente le reste d'un cycle benzénique ou naphthalénique,
- ♦ W représente un lien valentiel, un groupe alkylène linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 3 atomes de carbone,
- ♦ (x) et (y) repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le groupe  $R_e$  symbolisé par la formule (V) et les atomes de phosphore,

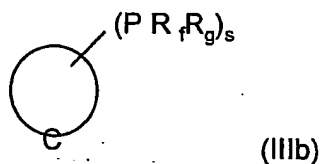
10

un groupe ferrocène de formule :



15

24 - Procédé selon la revendication 22 caractérisé par le fait que la phosphine répond à la formule suivante :



20

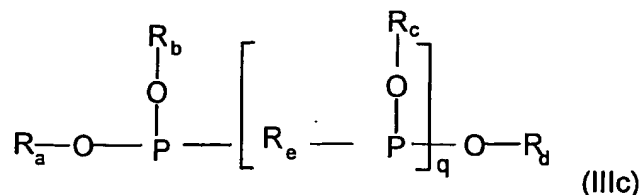
dans laquelle :

- ♦ C représente le reste d'un cycle pentane ou cyclohexane,
- ♦  $R_f$ ,  $R_g$ , identiques ou différents, ont la signification donnée pour  $R_a$  ou  $R_b$ , dans la formule (IIIa),
- ♦ s est un nombre égal de 1 à 6, de préférence égal à 4.

25

25 - Procédé selon la revendication 22 caractérisé par le fait que le phosphonite répond à la formule suivante :

47



dans ladite formule, les groupes  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_d$ ,  $\text{R}_e$ , et le symbole  $q$  ont la signification donnée pour la formule (IIIa).

- 5 26 - Procédé selon l'une des revendications 22 à 25 caractérisé par le fait que le ligand est choisi parmi : la tricyclohexylphosphine, la triméthylphosphine, la triéthylphosphine, la tri-*n*-butylphosphine, la triisobutylphosphine, la tri-*tert*-butylphosphine, la tribenzylphosphine, la dicyclohexylphénylphosphine, le 2-dicyclohexylphosphino-2-méthylbiphényl, la triphénylphosphine, la
- 10 diméthylphénylphosphine, la diéthylphénylphosphine, la di-*tert*-butylphénylphosphine, la tri(*p*-tolyl)phosphine, l'isopropyldiphénylphosphine, le tris(pentafluorophényl)phosphine, le tri(*o*-tolyl)phosphine, le bis-diphénylphosphinométhane, le bis-diphénylphosphinoéthane, le bis-diphénylphosphinopropane, le bis-diphénylphosphinobutane, le bis-
- 15 diphénylphosphinopentane, le bis-diphénylphosphinoferrocène, le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle (BINAP), le bis-[(2-diphénylphosphino)phényl]éther (DPEPHOS), la 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (XANTPHOS) ; le tétrakis-(2,4-di-*tert*,-butylphényl)-4-4'-diphénylènebisphosphonite.
- 20
- 27 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 26 caractérisé par le fait que la base est un hydroxyde d'ammonium ou d'un métal monovalent et/ou d'un métal bivalent, de préférence un métal alcalin et/ou alcalino-terreux.
- 25 28 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé par le fait que la base est la soude.
- 29 - Procédé selon l'une des revendications 27 et 28 caractérisé par le fait que la base est introduite sous une forme solide ou en solution.
- 30 30 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 29 caractérisé par le fait que le solvant est un mono- ou un polyalcool, un éther-alcool ou un amino-alcool ou leurs mélanges.



31 - Procédé selon la revendication 30 caractérisé par le fait que l'alcool répond à la formule suivante :



dans ladite formule (VI) :

- 5        -  $R_h$  représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 24 atomes de carbone éventuellement substitué, qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe cycloaliphatique saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique ; un
- 10        groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

32 - Procédé selon la revendication 31 caractérisé par le fait que l'alcool est un alcool primaire, secondaire encombré ou un alcool tertiaire.

- 15        33 - Procédé selon la revendication 30 caractérisé par le fait que le solvant est le n-butanol, le tert-butanol, l'éthylène glycol, la N,N-diméthyléthanolamine ; le méthoxyéthanol, le 1-méthoxy-propan-2-ol mais de préférence le tert-butanol ou l'alcool tert-amyle.

- 20        34 - Procédé selon l'une des revendications 27 et 28 caractérisé par le fait que la base est introduite sous forme d'une suspension dans l'alcool tel que défini dans l'une des revendications 30 à 33.

- 25        35 - Procédé selon l'une des revendications 27 à 34 caractérisé par le fait que l'on effectue le broyage réactif de l'hydroxyde métallique ou d'ammonium et de l'alcool.

- 30        36 - Procédé selon l'une des revendications 27 à 35 caractérisé par le fait que l'on effectue le broyage réactif de la soude (déjà broyée ou sous forme de pastilles) et de l'alcool tert-amyle ou du tert-butanol.

- 35        37 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que la quantité de composé apportant l'élément Pd mise en œuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles dudit composé Pd et le nombre de moles de composé de formule (II) varie entre 0,005 et 1, de préférence entre 0,01 et 0,1.

- 38 - Procédé selon l'une des revendications 35 et 36 caractérisé par le fait que la quantité de composé apportant l'élément Pd mise en œuvre exprimée par le

rapport molaire entre le nombre de moles dudit composé Pd et le nombre de moles de composé de formule (II) varie entre 0,005 et 0,5, de préférence entre 0,005 et 0,01.

- 5 39 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on associe le solvant de type alcool avec un solvant aprotique apolaire.
- 40 - Procédé selon la revendication 39 caractérisé par le fait que le solvant aprotique apolaire est un hydrocarbure aliphatique, cycloaliphatique ou  
10 aromatique.
- 41 - Procédé selon l'une des revendications 39 et 40 caractérisé par le fait que le solvant aprotique polaire est un hydrocarbure aliphatique de préférence l'hexane, le cyclohexane, le méthylcyclohexane, les coupes pétrolières type  
15 éther de pétrole ; un hydrocarbure aromatique de préférence benzène, le toluène, les xylènes, le cumène, le mésitylène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso.
- 20 42 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 40 caractérisé par le fait que la quantité de co-solvant mise en œuvre représente de 1 à 50 % du volume du solvant de type alcool, de préférence de 10 à 20 %.
- 43 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 42 caractérisé par le fait que la  
25 réaction de couplage entre le composé nucléophile et le composé insaturé porteur du groupe partant, a lieu à une température qui est choisie de telle sorte que les réactifs soient maintenus à l'état liquide.
- 44 - Procédé selon la revendication 43 caractérisé par le fait que la réaction de  
30 couplage entre le composé nucléophile et le composé insaturé porteur du groupe partant, a lieu à une température qui est avantageusement située entre 50°C et 200°C, de préférence, entre 80°C et 150°C, et encore plus préférentiellement entre 90°C et 110°C.
- 35 45 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 44 caractérisé par le fait que l'on charge le composé insaturé porteur du groupe partant de préférence de formule (II), la base, le solvant de type alcool, éventuellement le co-solvant ; on ajoute séparément dans le milieu, le composé apportant l'élément métallique

Pd et le ligand ou bien le complexe métallique préformé ; on porte le milieu réactionnel à la température de réaction choisie ; on ajoute ensuite le composé nucléophile de préférence de formule (Ia) à (Ig) puis l'on récupère le produit de couplage obtenu.

5

- 46 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 45 caractérisé par le fait que le produit de couplage obtenu est la N-p-tolylhydrazone de la benzophénone, N-phénylhydrazone de la benzophénone, N-p-méthoxyphénylhydrazone de la benzophénone, N-o-tolylhydrazone de la benzophénone, N-p-fluorophénylhydrazone de la benzophénone, N-4-fluoro-3-chlorophénylhydrazone de la benzophénone, N-2-fluoro-5-chlorophénylhydrazone de la benzophénone, N-4-fluoro-3-cyanophénylhydrazone de la benzophénone.
- 10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR2004/001159

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C251/86 C07C241/02 C07C243/10 C07C249/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 100 398 A (SHAUGHNESSY KEVIN H ET AL) 8 August 2000 (2000-08-08) column 3, line 8 - column 4, line 52 column 6, line 20 - line 36; examples	1-46
A	US 6 235 936 B1 (GEIS OLIVER FABIAN ET AL) 22 May 2001 (2001-05-22) column 14, line 8 - column 21, line 58; claim 1 column 27, line 4 - line 7 column 27, line 53 - line 67 ----- -/--	1-46

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2004

Date of mailing of the international search report

25/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/001159

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R. MORRIN ACHESON: "The Synthesis of Diethyl p-Tolylsulphonylethynylphosphonate and Related Acetylenes, and their Reactions with Nucleophiles, Pyridinium-1-dicyanomethylides and Dienes" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I, 1987, pages 1275-1281, XP009025543 page 1275, left-hand column, paragraph 3 page 1278, left-hand column, paragraph 2	1
A	WANG Z ET AL: "Regioselective Synthesis of Aryl Hydrazides by Palladium-Catalyzed Coupling of t-Butylcarbazate with Substituted Aryl Bromides" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 18, 30 April 1999 (1999-04-30), pages 3543-3546, XP004162331 ISSN: 0040-4039 le document en entier	1-46
A	WO 02/085838 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 31 October 2002 (2002-10-31) figure 24	1-46

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2004/001159

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1, 2  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

**see additional sheet PCT/ISA/210**

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.2

## Claims 1 and 2

Owing to the very vague definitions of the starting products the current claims 1 and 2 relate to a wide variety of methods, and yet only a very limited number of the methods are supported in accordance with PCT Article 6 and disclosed in accordance with PCT Article 5. In the present case the claims are so lacking in support and the disclosure in the application is so inadequate that it is not possible to carry out a meaningful search covering the full scope of the claims. The search was therefore directed to the parts of the claims which seem to be properly supported and adequately disclosed, that is the parts relating to the methods which define the nucleophilic substrate more precisely, namely claim 3.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This applies whether or not the claims were amended after receipt of the search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II. The applicant is reminded that if the application proceeds to the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) on the condition that the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR2004/001159

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6100398	A	08-08-2000	US 5977361 A	02-11-1999
US 6235936	B1	22-05-2001	AT 229499 T	15-12-2002
			CA 2322194 A1	02-09-1999
			DE 69904448 D1	23-01-2003
			DE 69904448 T2	23-10-2003
			EP 1058678 A2	13-12-2000
			JP 2002504535 T	12-02-2002
			WO 9943643 A2	02-09-1999
			US 2001031894 A1	18-10-2001
WO 02085838	A	31-10-2002	CA 2445159 A1	31-10-2002
			EP 1390340 A1	25-02-2004
			WO 02085838 A1	31-10-2002
			US 2003065187 A1	03-04-2003
			US 2004019216 A1	29-01-2004



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR2004/001159

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07C251/86 C07C241/02 C07C243/10 C07C249/16		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 100 398 A (SHAUGHNESSY KEVIN H ET AL) 8 août 2000 (2000-08-08) colonne 3, ligne 8 - colonne 4, ligne 52 colonne 6, ligne 20 - ligne 36; exemples -----	1-46
A	US 6 235 936 B1 (GEIS OLIVER FABIAN ET AL) 22 mai 2001 (2001-05-22) colonne 14, ligne 8 - colonne 21, ligne 58; revendication 1 colonne 27, ligne 4 - ligne 7 colonne 27, ligne 53 - ligne 67 ----- <div style="text-align: center;">-/--</div>	1-46
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">8 octobre 2004</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">25/10/2004</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Bedel, C</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR2004/001159

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>R. MORRIN ACHESON: "The Synthesis of Diethyl p-Tolylsulphonylethynylphosphonate and Related Acetylenes, and their Reactions with Nucleophiles, Pyridinium-1-dicyanomethylides and Dienes" J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I, 1987, pages 1275-1281, XP009025543  page 1275, colonne de gauche, alinéa 3  page 1278, colonne de gauche, alinéa 2</p>	1
A	<p>WANG Z ET AL: "Regioselective Synthesis of Aryl Hydrazides by Palladium-Catalyzed Coupling of t-Butylcarbazate with Substituted Aryl Bromides" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 18, 30 avril 1999 (1999-04-30), pages 3543-3546, XP004162331  ISSN: 0040-4039  le document en entier</p>	1-46
A	<p>WO 02/085838 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 31 octobre 2002 (2002-10-31)  figure 24</p>	1-46

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

demande internationale n°  
PCT/FR2004/001159

## **Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> 1,2 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
  
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## **Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
  
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Suite du cadre II.2

Revendications nos.: 1,2

Les revendications 1,2 présentes ont trait à une très grande variété de procédés du fait des définitions très vagues des produits de départ, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de ces mêmes procédés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les méthodes définissant plus précisément le substrat nucléophyle, c'est à dire la revendication 3.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.5) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001159

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6100398	A	08-08-2000	US 5977361 A	02-11-1999
US 6235936	B1	22-05-2001	AT 229499 T	15-12-2002
			CA 2322194 A1	02-09-1999
			DE 69904448 D1	23-01-2003
			DE 69904448 T2	23-10-2003
			EP 1058678 A2	13-12-2000
			JP 2002504535 T	12-02-2002
			WO 9943643 A2	02-09-1999
			US 2001031894 A1	18-10-2001
WO 02085838	A	31-10-2002	CA 2445159 A1	31-10-2002
			EP 1390340 A1	25-02-2004
			WO 02085838 A1	31-10-2002
			US 2003065187 A1	03-04-2003
			US 2004019216 A1	29-01-2004